

## ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С РАЗЛИЧНОЙ ИСХОДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Т.А.Раскина, М.В.Королева

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России,  
г.Кемерово, Россия

*Проведена оценка влияния четырехлетней терапии ритуксимабом на минеральную плотность кости шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе в зависимости от исходной активности ревматоидного артрита.*

*Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, ритуксимаб, женщины в постменопаузе.*

**Введение.** Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. Распространенность РА в популяции колеблется от 0,5 до 1,0% [1]. Считается доказанным, что минеральная плотность кости больных ревматоидным артритом достоверно отличается от минеральной плотности кости представителя здоровой популяции. Развитие остеопороза и суставной деструкции при ревматоидном артрите имеет общие патогенетические механизмы развития и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, приводящими к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [2, 3].

В развитии остеопороза при ревматоидном артрите, помимо традиционных факторов риска (возраст, пол, снижение физической активности, курение и др.), особую роль играют факторы, ассоциированные с самим заболеванием [4]. Данные факторы риска отражают характер длительность заболевания, его активность, наличие системных проявлений, степень функциональной недостаточности суставов, снижение физической активности.

Прогресс в лечении ревматоидного артрита связан с расширением возможностей ранней диагностики ревматоидного артрита, позволяющей проводить активную терапию базисными противовоспалительными препаратами, в том числе метотрексатом, и с внедрением нового класса противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов [5]. Остеотропные эффекты генно-инженерных биологических препаратов изучены недостаточно и представля-

ют самостоятельный интерес. Однако исследования, оценивающие влияние генно-инженерных биологических препаратов и, в частности, ритуксимаба на системное ремоделирование костной ткани, единичны.

Цель настоящего исследования – оценить влияние ритуксимаба на минеральную плотность кости (МПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе с различной исходной активностью ревматоидного артрита (РА) по результатам проспективного четырехлетнего наблюдения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 44 женщины в постменопаузе с достоверным диагнозом РА, получавших комбинированную терапию метотрексатом (средняя доза 13,18 [12,5-15,0] мг/нед) и ритуксимабом (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 14 дней, среднее количество курсов – 3,43 [3,0–4,0]). Средний возраст больных составил 54,45 [49,0–58,0] года, длительность заболевания РА – 15,95 [9,0–20,5] лет.

Для изучения связи между денситометрическими показателями и активностью ревматоидного воспаления больные были разделены на две группы в зависимости от показателя DAS28 (по критериям EULAR): А – 18 человек – пациенты с 1-2 степенью активности (DAS28 <5,1) n=18), В – 26 человек – больные с 3 степенью активности (ΔDAS28>5,1).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проводилась всем пациентам 1 раз в 12 месяцев (в течение 48 месяцев). Оценивались МПК и T-критерий проксимального отдела бедренной кости (денситометр «Excel» XR-46 «Norland»).

**Результаты.** Установлено, что при включении пациентов в исследование снижение МПК

шейки бедра отмечено в обеих группах больных. В группе «ответчиков» денситометрические показатели исходно были статистически значимо ниже соответствующих показателей группы «неответчиков»: МПК группы 1 –  $0,7113 \pm 0,026$  г/см<sup>2</sup>, группы 2 –  $0,8073 \pm 0,019$  г/см<sup>2</sup> ( $p=0,008$ ), Т-критерий  $-2,56 \pm 0,21$  SD и  $-1,67 \pm 0,16$  SD соответственно ( $p=0,020$ ). Через четыре года наблюдения статистически значимое повышение показателей МПК и Т-критерия шейки бедра относительно исходных показателей зарегистрировано в обеих группах больных: в группе 1 МПК составила  $0,7957 \pm 0,032$  г/см<sup>2</sup>, Т-критерий  $-1,74 \pm 0,24$  SD ( $p=0,001$  и  $p=0,008$ ), в группе 2 – МПК –  $0,8649 \pm 0,028$  г/см<sup>2</sup>, Т-критерий –  $-1,33 \pm 0,24$  SD ( $p=0,0023$  и  $p=0,014$ ). При сравнительном анализе установлено, что значения средней разности МПК ( $\Delta$ МПК) за 4 года терапии в группе 1 и в группе 2 статистически значимо не различались.  $\Delta$ МПК в группе 1 составила  $0,0527 \pm 0,012$  г/см<sup>2</sup>, в группе 2 –  $0,0557 \pm 0,012$  г/см<sup>2</sup> ( $p=0,882$ ).

Результаты анализа МПК и Т-критерия в зависимости от активности РА представлены в табл.1 и 2.

При сравнительном анализе установлено, что большей степени активности заболевания соответствуют более низкие исходные показатели МПК в шейке бедра. Так, средние значения МПК и Т-критерия шейки бедра у больных с третьей степенью активности были достоверно ниже, чем у больных с первой и второй степенью. Через 48 месяцев наблюдения статистически значимых раз-

личий между показателями не отмечено. Таким образом, можно полагать, что применение противовоспалительной терапии оказывает протективное действие на МПК у больных РА.

У больных РА с комбинированной терапией ритуксимабом и метотрексатом, независимо от степени активности на фоне четырехлетней терапии отмечено увеличение МПК и Т-критерия шейки бедра относительно исходных данных.

Зависимости плотностных значений кости поясничного отдела позвоночника от степени активности РА исходно и через 48 месяцев наблюдения не отмечено.

При анализе динамики МПК за 4 года наблюдения установлено, что  $\Delta$ МПК у больных с 1-2 степенью и пациентов с 3 степенью активности статистически значимо не различались, как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника (табл.3).  $\Delta$ МПК шейки бедра у больных с 1-2 степенью составила  $0,0233 \pm 0,010$  г/см<sup>2</sup>, у пациентов с 3 степенью активности –  $0,0035 \pm 0,033$  г/см<sup>2</sup> ( $p=0,273$ ), в поясничном отделе позвоночника у больных с 1-2 степенью –  $0,0375 \pm 0,049$  г/см<sup>2</sup>, с 3 степенью активности –  $-0,0881 \pm 0,071$  г/см<sup>2</sup> ( $p=0,701$ ).

**Заключение.** В настоящем исследовании установлено, что исходно большей активности заболевания соответствуют более низкие исходные показатели МПК в шейке бедра. Через 48 месяцев наблюдения статистически значимых различий между показателями не отмечено. Возможно, применение противовоспалительной терапии, сни-

Таблица 1

Денситометрические показатели шейки бедра у больных РА в зависимости от степени активности исходно и через 48 месяцев наблюдения (M±m)

Группа больных (А – 1-2-я степень, В – 3-я степень)	Показатель					
	МПК			Т-критерий		
	исходно	через 48 мес.	p	исходно	через 48 мес.	p
А	$0,8322 \pm 0,026$	$0,8828 \pm 0,040$	0,038	$-1,55 \pm 0,20$	$-1,17 \pm 0,32$	0,046
В	$0,7232 \pm 0,019$	$0,8035 \pm 0,024$	0,0004	$-2,39 \pm 0,17$	$-1,72 \pm 0,18$	0,001
p (A vs B)	0,0049	0,106		0,0097	0,137	

Таблица 2

Денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от степени активности исходно и через 48 месяцев наблюдения (M±m)

Группа больных (А – 1-2-я степень, В – 3-я степень)	Показатель					
	МПК			Т-критерий		
	исходно	через 48 мес.	p	исходно	через 48 мес.	p
А	$0,9966 \pm 0,062$	$1,020 \pm 0,074$	0,139	$-0,62 \pm 0,26$	$-0,53 \pm 0,35$	0,161
В	$0,9282 \pm 0,027$	$0,8930 \pm 0,033$	0,530	$-0,99 \pm 0,18$	$-1,30 \pm 0,25$	0,388
p (A vs B)	0,664	0,152		0,240	0,120	

Таблица 3

**Динамика минеральной плотности кости шейки бедра и поясничного отдела позвоночника (средняя разность – ΔМПК) у больных РА за 48 месяцев наблюдения в зависимости от степени активности (M±m)**

Группа больных (А – 1–2-я степень, В – 3-я степень)	ΔМПК	
	шейки бедра	поясничного отдела позвоночника
А	0,0233±0,010	0,0375±0,049
В	0,0035±0,033	-0,0881±0,071
p (A vs B)	0,273	0,701

жая активность заболевания, оказывает протективное действие на МПК.

По результатам четырехлетнего наблюдения женщин в постменопаузе отмечено положительное влияние терапии ритуксимабом на МПК шейки бедра, независимо от исходной активности РА. Прирост МПК и Т-критерия на фоне комбинированной терапией ритуксимабом и метотрексатом наиболее выражен у пациентов с высокой степенью активности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов, Е. Л. Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита – лефлуномид и

инфликсимаб / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2008. – № 16 (10). – С. 633–637.

2. Goldring, S. R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling / S. R. Goldring // Arthritis Res. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 12.
3. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease / T. Wada, T. Nakashima, N. Hiroshi et al. // Trends Mol. Med. – 2006 – Vol. 12(1). – P. 17–25.
4. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб / под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ИМА-Пресс, 2012. – 344с.
5. Насонов, Е. Л. Проблемы остеопороза в ревматологии / Е. Л. Насонов, И. А. Скрипкина, В. А. Насонова. – М.: СТИН, 1997. – 429с.

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

<sup>1</sup>Т.А.Раскина, <sup>2</sup>О.А.Пирогова, <sup>1</sup>О.С.Мальшенко, <sup>2</sup>О.В.Зобнина

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия

*Оценивали состояние системы регуляции остеокластогенеза OPG/RANKL у 40 больных с различными клиническими вариантами АС и 20 мужчин без АС. Установлено, что отношение OPG/RANKL у больных с аксиальной формой заболевания достоверно выше, чем у мужчин без АС (p<0,001). У больных с периферической формой АС отношение OPG/RANKL достоверно не отличалось от показателя здоровых мужчин (p=0,451).*

*Ключевые слова: остеопороз; анкилозирующий спондилит; система RANK/OPG/RANKL.*

**Введение.** Нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, в том числе анкилозирующего спондилита (АС), увеличивает риск развития остеопороза (ОП) и может служить сво-

образным показателем тяжести заболевания и активности воспаления [1, 2].

Развитие ОП при АС связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией провоспалительных и недостаточным синтезом противовоспалительных цитокинов, дисбалансом в системе: ли-